



**UNIVERSIDAD DE CUENCA.
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.
ESCUELA DE MEDICINA.**

**CARACTERÍSTICAS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EL HOSPITAL
JOSÉ CARRASCO ARTEAGA". CUENCA, 2012-2016.**

**Proyecto de investigación previa
a la Obtención del Título de Médico.**

Autores:

Juan Diego García Iñiguez

CI. 0105076582

Wilson Fabricio Barahona Ulloa

C.I. 0104302252

Directora:

Dra. Marcia Gabriela Jiménez Encalada

CI: 0104210133

Asesor:

Dr. Adrián Marcelo Sacoto Molina

C.I. 0301557633

Cuenca – Ecuador

2018



RESUMEN

Antecedentes: Los adenomas hipofisarios están presentes en hasta un 25% en la población general, siendo principalmente benignos y asintomáticos.

Objetivo general: Determinar las características de adenomas hipofisarios en el Hospital José Carrasco Arteaga desde el 01 de enero del 2012 hasta el 31 de diciembre del 2016.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo. Se recolectaron datos de historias clínicas con diagnóstico definitivo de adenoma hipofisario. Las variables estudiadas fueron demográficas, subtipo de adenoma y tratamiento elegido. Para el procesamiento de resultados, se empleó estadística descriptiva mediante software PSPP.

Resultados: Fueron 250 casos con adenomas hipofisarios, 179 mujeres (71.6%), 126 (50.4%), adultos. La edad de diagnóstico más frecuente fue entre los 20 y 39 años. El microadenoma fue el tipo más frecuente con 164 casos (65.6%). La presentación clínica fue sintomática en 225 casos (90%). 176 (70.4%) adenomas detectados mostraron exceso de producción hormonal. El prolactinoma fue el subtipo más común 146 (58.4%). El tratamiento más empleado fue el farmacológico, en 200 pacientes (80%).

Conclusiones: Los resultados tienen similitud con la literatura revisada, aunque en este estudio la presentación sintomática predominó sobre la forma incidental y la diferencia porcentual entre femenino y masculino fue mayor, especialmente entre los subtipos no funcionantes.

PALABRAS CLAVE: ADENOMA, HIPOFISIS, PITUITARIA, TUMOR CEREBRAL, ACROMEGALIA, PROLACTINOMA, ENFERMEDAD DE CUSHING, TIROTROPINOMA, TUMOR NO FUNCIONANTE.



ABSTRACT

Background: Pituitary adenomas are present in up to 25% of the general population, being mainly benign and asymptomatic.

Objective: To determine the characteristics of pituitary adenomas at the José Carrasco Arteaga hospital from January 1, 2012 to December 31, 2016.

Methodology: A descriptive study was conducted. Data was collected from medical records with a definitive diagnosis of pituitary adenoma. The variables studied were demographic, subtype of adenoma and chosen treatment. For the processing of results, descriptive statistics were used by means of PSPP software.

Results: There were 250 cases with pituitary adenomas, 179 women (71.6%), 126 (50.4%), adults. The most frequent diagnosis age was between 20 and 39 years. The microadenoma was the most frequent type with 164 cases (65.6%). The clinical presentation was symptomatic in 225 cases (90%). 176 (70.4%) adenomas detected showed excess hormonal production. Prolactinoma was the most common subtype 146 (58.4%). The most used treatment was pharmacological, in 200 patients (80%).

Conclusions: The results are similar to the literature reviewed, although in this study the symptomatic presentation predominated over the incidental form and the percentage difference between female and male was greater, especially among the non-functioning subtypes.

KEY WORDS: ADENOMA, HYPOPHYSIS, PITUITARY, CEREBRAL TUMOR, ACROMEGALY, PROLACTINOMA, CUSHING DISEASE, THYROTROPINOMA, NON-FUNCTIONAL TUMOR.



Contenido

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
CAPÍTULO I.....	14
1. Introducción.....	14
1.1 Planteamiento del problema.	15
1.2 Justificación.	17
CAPÍTULO II.....	18
2. Fundamento teórico.....	18
2.1 Características de adenomas pituitarios.	18
2.1.1 Sociodemografía.....	19
2.1.1.1 Sexo.	19
2.1.1.2 Edad.	20
2.1.1.3 Etnia.	21
2.1.1.4 Antecedentes familiares.....	22
2.1.2 Clínica.	22
2.1.2.1 Tamaño del adenoma.	22
2.1.2.2 Subtipos clínicos.	23
2.1.2.3 Edad al diagnóstico.	24
2.1.2.4 Presentación clínica.	24
2.1.3 Tratamiento.	25
2.2 Características de los subtipos de adenomas pituitarios.	25
2.2.1 Acromegalia.	25
2.2.2 Enfermedad de Cushing.....	27
2.2.3 Prolactinoma.	28
2.2.4 Tirotropinoma.....	30
2.2.5 Tumores no funcionantes.	31
CAPÍTULO III.....	33
3. Objetivos.....	33
3.1 Objetivo general.	33
3.2 Objetivos específicos.	33
CAPÍTULO IV.....	34
4. Diseño metodológico.....	34



4.1 Tipo de estudio.....	34
4.2 Área de estudio.	34
4.3 Población de estudio.	34
4.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	34
4.4.1 Criterios de inclusión.	34
4.4.2 Criterios de exclusión.	35
4.5 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control y calidad de los datos.....	35
4.6 Plan de tabulación y análisis.	36
4.6.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables.	36
4.6.2 Programas a utilizar para análisis de datos.	36
4.7 Procedimientos para garantizar aspectos éticos.....	36
CAPÍTULO V.....	38
5. Resultados.	38
5.1 Análisis de las variables sociodemográficas.	38
5.2 Análisis de las variables clínicas.....	40
5.3 Análisis de las variables terapéuticas.....	41
5.4 Análisis de la frecuencia de casos de los subtipos de adenoma hipofisario.....	42
5.5 Análisis de las variables sociodemográficas de los subtipos de adenomas hipofisarios.	43
5.6 Análisis de las variables clínicas de los subtipos de adenomas hipofisarios.....	45
5.7 Análisis de las variables terapéuticas de los subtipos de adenomas hipofisarios.....	47
5.8 Análisis de las variables sociodemográficas en relación a las características clínicas de los adenomas hipofisarios.....	48
CAPÍTULO VI.....	49
6. Discusión.	49
6.1 Características de adenomas pituitarios.	50
6.1.1 Características sociodemográficas.....	50
6.1.1.1 Sexo.	50
6.1.1.2 Edad.	51
6.1.1.3 Etnia.	52



6.1.1.4 Antecedentes Familiares.....	52
6.1.2 Clínica.....	53
6.1.2.1 Tamaño del adenoma.....	53
6.1.2.2 Subtipos clínicos.....	53
6.1.2.3 Edad al diagnóstico.....	54
6.1.2.4 Presentación clínica.....	54
6.1.3 Tratamiento.....	54
6.2 Características de los subtipos de adenomas pituitarios.....	55
6.2.1 Acromegalia.....	55
6.2.2 Enfermedad de Cushing.....	56
6.2.3 Prolactinomas.....	57
6.2.4 Tumores no funcionantes.....	58
CAPÍTULO VII.....	60
7. Conclusiones y recomendaciones.....	60
7.1 Conclusiones.....	60
7.2 Recomendaciones.....	61
CAPÍTULO VIII.....	62
8. Bibliografía.....	62
8.1 Referencias bibliográficas.....	62
8.2 Bibliografía general.....	68
CAPÍTULO IX.....	72
9. Anexos.....	72
9.1 Anexo 1.....	72
9.1.1 Formulario de recolección de datos.....	72
9.2 Anexo 2.....	75
9.2.1 Solicitud de autorización.....	75
9.3 Anexo 3.....	76
9.3.1 Operacionalización de las variables.....	76



LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO
INSTITUCIONAL

JUAN DIEGO GARCIA IÑIGUEZ, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación "CARACTERÍSTICAS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA". CUENCA, 2012-2016, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 11 de septiembre del 2018

JUAN DIEGO GARCIA IÑIGUEZ

C.I: 0105076582



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

JUAN DIEGO GARCIA IÑIGUEZ, autor del proyecto de investigación "CARACTERÍSTICAS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA". CUENCA, 2012-2016, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 11 de septiembre del 2018

JUAN DIEGO GARCIA IÑIGUEZ

C.I: 0105076582



UNIVERSIDAD DE CUENCA

LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

WILSON FABRICIO BARAHONA ULLOA, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación "CARACTERÍSTICAS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA". CUENCA, 2012-2016, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 11 de septiembre del 2018

WILSON FABRICIO BARAHONA ULLOA

C.I: 0104302252



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

WILSON FABRICIO BARAHONA ULLOA, autor del proyecto de investigación "CARACTERÍSTICAS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA". CUENCA, 2012-2016, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 11 de septiembre del 2018.

WILSON FABRICIO BARAHONA ULLOA

C.I: 0104302252



DEDICATORIA

Hay momentos inexorables durante el camino, inentendibles y frustrantes muchas veces, que nos enseñan a vivir en armonía con nosotros mismos y con nuestro entorno.

Existen tres tipos de personas en este mundo: *“en primer lugar aquellas que nunca se han atrevido a levantar la mirada, porque se sienten conformes viendo sus pies todo el tiempo; el segundo tipo de personas, aquellas que alguna vez vieron al cielo, pero su magia no fue lo suficiente para preguntarse porque existen las estrellas, y así, tan fugazmente como las vieron, devolvieron su mirada a la tierra; y finalmente el tercer tipo de personas, aquellas que alguna vez se atrevieron a levantar la mirada a las estrellas, y jamás volvieron a ser iguales, aquellos en los que la intriga de su luz, logro encender sus corazones rebeldes, vibrantes de conocimiento, de ciencia, de futuro, de historia, de sueños, de realidades y de paz”*.

Dedico esta tesis al tercer tipo de personas, entre ellas mi padre Gabriel, por inculcarme el valor de la responsabilidad; a mi madre Lourdes, por enseñarme el valor de la perseverancia; a mis hermanos Sebastián y Christian, para poder ser un ejemplo de camino y de forma de caminar; a mis abuelos por enseñarme el valor de la unidad, el respeto y el amor; a mi familia en general, por toda la fuerza y el apoyo; a mis amigos por ser quienes tarde o temprano están ahí para levantarte y caminar a tu lado; y finalmente a esas personas *“Little wonders”* que marcaron, marcan y que marcaran nuestro destino.

JUAN DIEGO



DEDICATORIA

“La peor ideología de la vida es tener miedo al fracaso”.

La presente tesis le dedico sobre todo a mi madre, Miriam y a María Rosa, las mujeres más importantes en mi vida; que con su motivación, ayuda y tolerancia desde un inicio, han facilitado la realización de este proyecto.

A Tatiana, mi hermana, por la increíble superación y fuerza que día a día me demuestra, siendo mi gran ejemplo y modelo a seguir.

A mis abuelos, Martha y Antonio, por el amor y cariño que encaminan mis sueños, con valores y principios.

A mi padre, Wilson, que con su esfuerzo y trabajo ha permitido desarrollarme no solo como estudiante, sino como persona.

WILSON FABRICIO



AGRADECIMIENTOS

Con nuestras acciones, se formaron hábitos, mismos que permitieron el desarrollo de una personalidad y un carácter, con las cuales un día aprendimos a manejar un destino, y con ello a influir en el destino de los demás; tal como en la medicina, las incansables horas de estudio, crearon esa necesidad de conocimiento, que nos permitió formar una personalidad de entrega a la ciencia y a la humanidad, un carácter altruista y empático por el sufrimiento, llevando nuestro destino al sacrificado camino de los galenos y así poder influir con nuestra preparación oportuna y constante en el destino de nuestros pacientes.

Agradecemos a la Universidad de Cuenca, por brindarnos la oportunidad del conocimiento, por formarnos en sus aulas, acompañados de nuestros profesores y maestros.

Agradecemos de manera especial a nuestra directora de tesis, doctora Gabriela Jiménez, por su incansable forma de pugnar por la excelencia; a nuestro asesor de tesis, doctor Adrián Sacoto, por su compromiso con el proyecto de investigación.

Finalmente agradecemos al hospital “José Carrasco Arteaga”, por abrirnos sus puertas para el desarrollo de la ciencia y el conocimiento.

LOS AUTORES



CAPÍTULO I.

1. Introducción.

Los adenomas hipofisarios están presentes en un gran porcentaje en la población general; según la literatura, estima que entre el 10 y el 25% de la población general podría tener tumores hipofisarios pequeños y sin síntomas, y que aparentemente el 10% de la población general tendrá una anomalía lo suficientemente grande como para ser detectada en una imagen de resonancia magnética (1).

Los dos primeros reportes sobre adenomas hipofisarios fueron descritos recién en 1903 por Erdheim (2); desde entonces los estudios epidemiológicos han sido limitados. La gran mayoría de investigaciones realizadas, provienen de países con distintas características poblacionales, tales como Estados Unidos, Bélgica, Suecia, Arabia Saudita, Argentina, México, España, Islandia entre otros; mismos que presentan registros con datos dependientes de su región, evidenciando realidades diferentes a las de Latinoamérica y de nuestro entorno (3,4).

El estudio con mayor repercusión en cuanto a prevalencia, se realizó en la provincia de Liege-Bélgica, mismo que cuenta con la base poblacional más grande estudiada hasta el momento; muchos de los datos epidemiológicos actualmente sustentados a nivel mundial utilizaron este estudio como referencia para nuevas investigaciones (3).

Respecto a nuestra región geográfica, el estudio más importante hasta el momento fue realizado en la ciudad de Buenos Aires-Argentina en 2016, cuyo objetivo fue dar a conocer la prevalencia e incidencia de los adenomas hipofisarios (5).

El presente estudio se enfoca en la descripción de múltiples variables en cuanto a las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los



adenomas hipofisarios, en uno de los centros de salud con mayor atención de la patología en el Austro del país.

1.1 Planteamiento del problema.

Una de las problemáticas primordiales está relacionada a las prevalencias obtenidas, que provienen principalmente de series quirúrgicas, registros de cáncer, autopsias, así como estudios imagenológicos de pacientes analizados por patologías distintas (2,4,5).

Por otro lado, las incidencias se han relacionado con diagnósticos clínicos y radiológicos no estandarizados a nivel mundial; así como el creciente interés neuroquirúrgico de estas lesiones; lo que ha generado datos inexactos y sesgados para las diferentes regiones (3-6). Por tanto es importante una descripción de la distribución de frecuencias de estas características en nuestro entorno.

Varias de estas características se ven estrechamente relacionadas, así por ejemplo dentro del ámbito sociodemográfico, el sexo femenino si bien presenta mayor frecuencia de casos, al relacionarlo con la edad genera discrepancias evidentes en sus prevalencias e incidencias respecto al sexo masculino (2,5,7,8).

De manera similar, el sexo se correlaciona con el tamaño del tumor, así la población femenina presenta en su mayoría microadenomas, frente a la masculina con macroadenomas, generando clínica discordante e influyendo en el diagnóstico y posterior intervención terapéutica (4,5,7).

En cuanto a la edad, a medida que esta aumenta los estudios indican que la incidencia también lo hace. Con esta característica parece haber resultados concluyentes respecto a la distribución de casos, sin embargo, se debe ratificar los datos en nuestra región (1,5,8).



Respecto a la etnia, los estudios afirman que la mayor incidencia se da en la etnia afro descendiente (8), sin embargo, en nuestro país dicha etnia representa una minoría centralizada en una región distante al lugar de estudio, por lo cual constituye una dificultad al momento de conocer su distribución; no obstante, otros estudios relacionan a las diferentes etnias como la caucásica, afro descendiente, asiáticas, entre otras frente a etnias con raíces hispánicas como la mestiza (8); en estas últimas el tumor hipofisario es el único con mayor frecuencia de presentación e incidencia en relación a los demás tumores cerebrales. Si bien nuestro país es considerado un estado intercultural y plurinacional, las etnias con raíces hispanas como la mestiza o la montubia, claramente ocupan un gran porcentaje poblacional, por lo cual es de suma importancia determinar la distribución de frecuencias respecto a los diversos orígenes étnicos.

Los estudios no han sido concluyentes respecto al riesgo genético; si bien algunos afirman que podría existir hasta un 5% de relación genético familiar (9,10), el estudio en Liege-Bélgica, no encontró ningún resultado significativo (3). Sin embargo, evidencia científica más actual podría refutar o al menos invitar al desarrollo de nuevas investigaciones al respecto, es por tanto necesario determinar entre los casos revisados en este estudio, algún indicio de antecedentes familiares (9,10).

En cuanto a los subtipos de adenomas, sus características sociodemográficas, presentación clínica, intervenciones terapéuticas y prevalencias son poco concluyentes (1,3,4,8).

Respecto a la prevalencia de los subtipos de adenomas hipofisarios, los estudios a nivel mundial son discrepantes, mismos que responden nuevamente a sesgos en los registros regionales. De igual manera, se generan problemáticas en cuanto a la distribución sociodemográfica; por ejemplo la enfermedad de Cushing, suele presentarse como formas subclínicas en



diferentes periodos de tiempo, edad, sexo, etnia, etc. Al igual que las características sociodemográficas, las presentaciones clínicas e intervenciones terapéuticas son discrepantes entre estudios, debido principalmente al tiempo de evolución de la enfermedad, la edad de diagnóstico, la media de tiempo de presentación de la sintomatología, así como la falta de tratamiento oportuno (4-6,11).

1.2 Justificación.

La mayoría de las investigaciones realizadas provienen de países con diferentes características que presentan registros con datos propios de su población y distintos a nuestra región, por lo que es fundamental el desarrollo de un estudio que pretenda recabar estos datos estadísticos en nuestro entorno.

Una descripción de la distribución de frecuencias en relación a las características sociodemográficas, clínicas y de las principales intervenciones terapéuticas de los adenomas hipofisarios, es esencial para generar nuevos conocimientos e información, a fin de generar datos acordes a nuestra realidad.

Los resultados obtenidos serán discutidos en función de las principales investigaciones consultadas. Éstos tendrán libre acceso a través del repositorio de la Universidad de Cuenca, de carácter público y gratuito, beneficiando principalmente a estudiantes, profesionales de la salud, así como al centro hospitalario involucrado.



CAPÍTULO II.

2. Fundamento teórico.

2.1 Características de adenomas pituitarios.

La Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) determinó una incidencia de 3.47 por 100,000 habitantes, estimando que cerca de 11,000 nuevos tumores pituitarios serían diagnosticados en los Estados Unidos para 2015 (2).

Los “adenomas hipofisarios” (adeno significa glándula y oma significa tumor) (1) representan el tercer tumor cerebral más común en adultos (16.7%) después de los meningiomas y gliomas malignos (8).

La mayoría de tumores pituitarios son adenomas benignos de lento crecimiento, principalmente no funcionantes, asintomáticos e incidentalmente diagnosticados (2), dando lugar al llamado “incidentaloma pituitario” (7). Estas propiedades intrínsecas de los adenomas pituitarios (AP) generan dificultades en la caracterización adecuada y el diagnóstico oportuno, aumentando las comorbilidades por ausencia de un tratamiento pertinente (12).

Los datos difieren según su región de estudio y su origen, ya sean series quirúrgicas en centros de tercer nivel, registros de cáncer, autopsias o estudios imagenológicos de pacientes sometidos a resonancia magnética (RM) o tomografía axial computarizada (TAC) por enfermedades cefálicas no precisamente relacionadas con trastornos hipofisarios (7,11).

Estudios afirman que 1 de cada 6 personas podría presentar estas lesiones (1,3). El diagnóstico post-mortem, alcanzaría entre un 14 y 25% en sujetos normales (2,4,7,13); mientras que el diagnóstico incidental por neuroimagen cursaría con un 23% (1). Por tal motivo es claro que los AP, pese a que no se



ha podido establecer una prevalencia precisa, están presentes en gran porcentaje en la población general.

El estudio con la mayor repercusión a nivel mundial en cuanto a prevalencia se llevó a cabo en Liege-Bélgica, determinando la misma en 94 casos por 100,000 habitantes (1 caso por cada 1,064 individuos) (3). Otros estudios llevados a cabo en Estados Unidos, Portugal, Arabia Saudita, entre otros, analizaron registros propios con el objetivo de medir prevalencia regionales, generando discrepancias interesantes según varios hallazgos sociodemográficos y clínicos, que se revisarán posteriormente (14-16). Por otro lado entre los pocos estudios a nivel regional el más importante se realizó en la ciudad de Buenos Aires-Argentina, mismo que fue el primero en Latinoamérica en determinar incidencia (7.39 por cada 100,000 habitantes) y prevalencia (97.76 por cada 100,000 habitantes) (5).

Estas medidas epidemiológicas, por tanto, son indispensables al fundamentar el presente estudio, aportando una noción acerca de la distribución de las características a estudiarse.

2.1.1 Sociodemografía.

2.1.1.1 Sexo.

En cuanto a las características sociodemográficas el informe de la CBTRUS con 51,700 pacientes con tumores pituitarios entre 2007 y 2011, determinó respecto al sexo que el 54.91% de casos fueron mujeres mientras que 45.09% fueron hombres (Incidencia: 3.77, 3.08 por 100,000 respectivamente) (8). Estudios regionales de igual manera, indicaron que los AP tienen una mayor incidencia (73.3% de 101 casos estudiados, jóvenes en su mayoría de 34.1 años) (5) y prevalencia en el sexo femenino que en el masculino (125.27 - 55.97 por 100,000 respectivamente) (2,5,8).



Los rangos de edad se correlacionan con el sexo, así por ejemplo, entre los 0-19 años las mujeres presentan mayor incidencia de tumores pituitarios en relación a los hombres (0.79 y 0.29 por 100,000 habitantes respectivamente) (8).

A diferencia de los incidentalomas pituitarios que presentan una distribución igual entre hombres y mujeres (7); un estudio realizado en Arabia Saudita, evidenció que en el sexo femenino fue significativamente mayor la frecuencia de microadenomas (73.2% de 131 microadenomas), mientras que en pacientes masculinos predominaron los macroadenomas (42.9% de los 78 macroadenomas). El prolactinoma en su defecto fue el fenotipo preponderante, siendo más común sobre todo en mujeres que hombres (71.9% vs. 28.1% de 183 casos respectivamente) (4).

2.1.1.2 Edad.

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) y del cerebro en general presentan la mayor causa de morbilidad y mortalidad en relación a otros neoplasias en el grupo de edad entre 0 y 19 años, sin embargo, en este grupo los tumores hipofisarios (4%) no son relevantes (2,8); por el contrario, en los adultos, si bien los tumores cerebrales en general representan una frecuencia bastante menor en relación a la mortalidad causada por otros tumores, se evidencia un alto porcentaje (15%) de aparición de tumores hipofisarios, siendo el tercer tumor cerebral más frecuente en relación a esta edad (2).

Así en los adolescentes y adultos jóvenes entre los 15 y 39 años, el adenoma pituitario es el principal tumor de origen primario, aunque su incidencia (2.90 por 100,000 habitantes) es relativamente pequeña en relación a otros tipos de tumores en edades distintas (8).



Otros estudios determinaron que la incidencia se incrementa en el sexo masculino con la edad, mientras que en el femenino se evidenció un pico de la misma entre los 30 y 40 años de edad (5).

Según las diferentes edades, la CBTRUS ha descrito las incidencias por 100,000 habitantes. Así entre los 0-19 años la incidencia es de 0.53; entre los 20-34 años es de 2.97; entre los 35-44 años es de 4.03; entre los 45-54 años es de 4.38; entre los 55-64 años es de 5.16; entre los 65-74 años es de 6.95; entre los 75-84 es de 6,91; y en mayores de 85 años es de 4.36 (5).

Estas relaciones indican que la presentación de los tumores hipofisarios aumenta con la edad, con un pico en la séptima década de vida (8). Hay que notar un incremento substancial de la incidencia entre los 10-14 y 15-19 años, tanto así que aproximadamente el 29.8% de los tumores diagnosticados entre los 15-19 años, se encontraron en la región selar (incluyendo el ducto craneofaríngeo) y que el tipo histológico más común en adolescentes entre 15-19 años es precisamente el tumor pituitario con un 25.4% en relación a todos los tumores del SNC y cerebro (8).

2.1.1.3 Etnia.

En cuanto a la descripción étnica, la CBTRUS ha recopilado datos de la National Program of Cancer Registries (NPCR), y la Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), en donde establece que la incidencia de tumores pituitarios son predominantes en la etnia negra en relación a lo observado en etnia blanca, india americana y asiática (8).

De igual manera se describe la frecuencia e incidencia de tumores hipofisarios en las etnias de raíces hispánicas como la mestiza, frente a etnias distintas de éstas como la caucásica, afro descendiente, asiática, entre otras; siendo el tumor pituitario el único predominante en etnias de origen hispana a diferencia de los demás tumores cerebrales. En estas etnias hispano descendientes, se



describe una incidencia de 3.95 por 100,000 habitantes, mientras que en las no hispano descendientes, es de 3.22. Si bien la frecuencia de casos es claramente mayor en estas últimas, la incidencia es mayor en etnias de raíces hispánicas (8).

Las diferencias étnicas también tienen un rol importante en cuanto a la distribución por edades. Así entre los 0-19 años los asiáticos presentan la mayor incidencia de 0.70 por 100,000 habitantes en relación a blancos, afros descendientes e indios americanos con 0.53, 0.47 y 0.47 respectivamente (8). En la misma edad también se evidencia un menor rango de diferencia entre hispanos de 0.58 frente a 0.52 de no hispanos (8).

2.1.1.4 Antecedentes familiares.

Con respecto a las frecuencia, prevalencias e incidencias familiares, así como factores genéticos de riesgo, los estudios no son concluyentes del todo; si bien se sabe que la mayoría de adenomas pituitarios ocurren esporádicamente, en 2011, un estudio realizado en Bélgica, afirma que hasta un 5 % de todos los casos ocurren en relación a una herencia, o antecedentes familiares involucrados; más de la mitad son debidos a Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo 1 (MEN 1); mientras que la mayoría de casos restantes son conocidos como Adenomas Pituitarios Aislados (FIPA). Además se deben tener en cuenta otras condiciones asociadas a mutaciones genéticas como el complejo de Carney (CNC) y el síndrome de McCune–Albright o MEN4 (9,10).

2.1.2 Clínica.

2.1.2.1 Tamaño del adenoma.

Históricamente se los ha clasificado en función de su tamaño como microadenomas aquellos con un tamaño menor a 10mm y como macroadenomas cuando presentan un tamaño igual o mayor a 10mm, siendo



los primeros más incidentes (61.4%) y prevalentes (57.4%) que los segundos; excepcionalmente se pueden encontrar adenomas gigantes iguales o mayores a 40mm (4-7).

La falta de datos significativos respecto a la frecuencia de macroadenomas en las series de autopsias, sugiere que el crecimiento de micro–macroadenoma es poco común y que casi todos los macroadenomas generan atención clínica durante el tiempo de vida del paciente. Un meta análisis de 3577 pacientes entre 10 estudios imagenológicos revisados, evidenciaron una prevalencia de macroadenomas de 0.16 a 0.2% (7).

2.1.2.2 Subtipos clínicos.

Los AP son producto de una demostrada expansión celular monoclonal, así como de la interacción genómica diversa propia de cada célula (12), por tanto, el AP que se presente se diferenciará en un tipo celular y una función secretora específica; así tenemos el prolactinoma que comprende el 40% al 57%; seguido por los adenomas no funcionantes (NFPAs), 28% al 37%; secretor de hormona del crecimiento (GH), 11% al 13%; secretor de hormona adrenocorticotropa (ACTH), 1% al 2%; secretor de hormona estimulante de hormonas tiroideas (TSH), 0.7 al 1.5%; siendo los secretores de hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) raros (4,7).

Según estudios regionales, el subtipo más incidente de 101 casos fue el prolactinoma (57.43%), seguido de NFPAs (18.81%), GH (16.83%) y ACTH (6.93%). Ningún tumor secretor de TSH fue diagnosticado en este estudio. El subtipo de tumor más prevalente de 132 casos fue el prolactinoma (57.58%), seguidos por los NFPAs (21.97%), GH (14.39%) y ACTH (6.06%). Al igual que al determinar la incidencia, los tirotropinomas no fueron detectados (5).



2.1.2.3 Edad al diagnóstico.

La edad promedio de diagnóstico en general según el estudio de Liege fue de 40.3 años (rango de 12–86 años), con aparición de los síntomas a los 45.3 meses promedio antes de un diagnóstico pertinente (3). Otro estudio, indicó que la edad de diagnóstico al determinar la incidencia es de 46.39 años mientras que en la prevalencia es de 44.4 años (5).

Respecto a los subtipos de adenomas hipofisarios, en la acromegalia la edad media al diagnóstico es de 41.1 años (+24.5) (17), con un tiempo estimado de síntomas antes del mismo de 6 años (+6) (18), (5). La edad media al diagnóstico de enfermedad de Cushing es de 42.7 años (+13.5) y el tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico es de 2 años (5,18). El prolactinoma cursa con una edad al diagnóstico de 37.1 años (5). La mayoría de los pacientes con tirotropinoma son diagnosticados alrededor de la quinta-sexta década de vida (19). En el caso de los NFPAs la edad media de diagnóstico es a los 57 años (rango entre 13-88) (5).

2.1.2.4 Presentación clínica.

La presentación clínica se manifiesta de acuerdo a características funcionales, es así que se distinguen los adenomas no secretores o no funcionantes, pues sus niveles séricos no alcanzan valores detectables, o en su defecto carecen de función secretora en particular, y por tanto no generan sintomatología clínica directa, mientras que los secretores o funcionantes son aquellos que cursan con sintomatología clínica evidente (4). Estos últimos presentan una incidencia de 1 en 2,000 individuos (6).

Al determinar la incidencia, un estudio realizado en Buenos Aires en 2016, evidenció que la sintomatología por efecto de masa fue mayor que el exceso hormonal y el hipopituitarismo (81%, 23%, 9% de 101 casos respectivamente); mientras que al determinar la prevalencia la sintomatología causada por el



exceso hormonal fue mayor que el efecto de masa y el hipopituitarismo (77,3%, 26,6%, 5,5% de 132 casos respectivamente) (5).

2.1.3 Tratamiento.

La intervención terapéutica oportuna reduce las comorbilidades y mejora la calidad de vida de los pacientes. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento inicial para todos los AP exceptuando al prolactinoma, y rara vez se recurre a la craneotomía. La irradiación es aplicada en principio a pacientes que no lograron una reducción adecuada del tamaño del tumor, o de los niveles hormonales tras tratamiento quirúrgico, médico o combinado. La terapia médica se usará en mayor o menor medida dependiendo del subtipo clínico que se presente (20,21).

2.2 Características de los subtipos de adenomas pituitarios.

2.2.1 Acromegalia.

La acromegalia es causada en más del 98 % por adenomas pituitarios secretores de GH (17,22). El Registro Mexicano de Acromegalia (MAR) es el registro con mayor población de estudio y control a nivel mundial; mismo que determinó una prevalencia de 18 casos por millón de habitantes, contrastando con prevalencias de 27 a 97 casos por millón encontrada en otros estudios europeos (6,17).

De igual manera el Registro Español de Acromegalia (REA) determinó una incidencia de 2.5 casos por millón, que coincide con los diferentes registros mundiales (6,18).

En lo referente a su sociodemografía, el 59 % son mujeres y el 41 % son hombres (17,18). Más del 70 % de los pacientes se encuentran entre los 30 y



los 60 años tras el diagnóstico, 16 % entre los 20-30 años y el 4 % en menores de 20 años (17).

En cuanto a la clínica de acromegalia por causa pituitaria, los macroadenomas son responsables del 75 % de casos y los microadenomas en un 25 % (17,18). El tamaño medio del tumor fue de 17.2 mm de diámetro (18). La presentación clínica implica: crecimiento acral (96 %), cefalea (69.7 %), prognatismo (67 %), macroglosia (66.6 %), diastema (64.4 %), fatiga (55 %), hiperhidrosis (50.6 %), artralgias (50 %) y ronquidos (40 %), anormalidades y disfunciones menstruales (39.7 %), acantosis nigricans (36.8 %), acrocordones (34 %), alteraciones visuales están presentes en casi un tercio de los pacientes (33.6 %) y bocio (10.7 %) (17,23).

El gigantismo se presenta en menores de 19 años (24,25). Al determinar incidencia, la clínica por exceso de hormona fue mayor al efecto de masa (16 (94.1%) y 2 (11.8%) por 100,000 habitantes respectivamente), sin encontrarse casos de hipopituitarismo; mientras que, en la prevalencia el exceso de hormona se dio en todos los casos, el efecto de masa fue claramente inferior (19 (100%), 2 (10.5%) por 100,000 respectivamente), sin encontrarse casos de hipopituitarismo (5).

La cirugía (técnica transesfenoidal) fue indicada como tratamiento primario en el 72 % de pacientes, concordando con los registros europeos (18,26) (obteniendo una remisión entre 80-90 % en microadenomas y 40-60 % en macroadenomas) (20).

La terapia médica (ya sea análogos de somatostatina o cabergolina) fue usada primariamente en 26 %, variando entre 9.8 - 33.6 % entre instituciones; y como coadyuvante en 54 % de los pacientes, con una variación de 35.6 - 68.7 % (17).



La radioterapia como tratamiento primario estuvo raramente indicado (2.4 %), pero usada como coadyuvante en más del 40 % de los pacientes en centros de salud eminentemente quirúrgicos, mientras en instituciones de cuidados integrales fue usada entre un 8.4 % a 15.6 % (17).

2.2.2 Enfermedad de Cushing.

Estudios europeos indican una incidencia de 0.7 y 2.4 por millón (19) y una prevalencia de 29.1 por millón (6).

El Registro Europeo sobre el Síndrome de Cushing (ERCUSYN) indica que el 66 % es causado por adenomas hipofisarios (27) sobre todo incidentalomas (28,29). Es más común en las mujeres (81 %) que en los hombres (19 %) (19,30), aunque estos datos pueden variar desde una relación entre hombres y mujeres de 1:1.5 hasta de 1:15 debido a formas subclínicas (6).

El 60% de tumores son microadenomas y el 21% pertenecen a la categoría de macroadenoma (19,30). El diámetro medio del tumor suele ser de 6.5 mm (30). Su presentación clínica abarca: cara redonda (parecido a luna llena) y plétora facial (90 %), hipertensión y obesidad central (IMC > 30 Kg/m²) (87 %), ganancia de peso (82 %), alteraciones de piel (fina y con propensión a hematomas) (78 %), estrías púrpuras (71 %), hirsutismo (65 %), anormalidades y disfunciones menstruales (62 %), la almohadilla de grasa dorso cervical (conocida como jiba de búfalo) (56 %) se encuentran en más de la mitad de los pacientes, depresión (53 %), reducción del libido (50 %), cefalea (30 %) y fatiga (26 %) (6,31).

Al determinar incidencia, la clínica por exceso de hormona fue mayor al efecto de masa (7 (100%) y 1 (14.3%) por 100,000 habitantes respectivamente), sin encontrarse casos de hipopituitarismo; mientras que en la prevalencia el exceso de hormona imperó (6 (75%) por 100,000), sin encontrarse casos de efecto de masa ni de hipopituitarismo (5).



En cuanto al tratamiento utilizado en la enfermedad de Cushing, la mayoría de los pacientes (79%) son sometidos a cirugía de tipo transesfenoidal (logrando una remisión entre 60-90 % en microadenomas y de 50-70% en macroadenomas) (32,33).

El 48% de los pacientes reciben medicación (pasireotide, ketoconazol, cabergolina) (32,34), por lo general previo a la cirugía o cuando hay persistencia o recurrencia de la enfermedad (35). La irradiación de la glándula pituitaria es escasa (1.4%) (20).

2.2.3 Prolactinoma.

Los adenomas productores de prolactina son los AP secretores más frecuentes, con un 69-80 % (36,37). Un estudio publicado en Islandia en 2015, informó una incidencia de 1.6 por 100,000 adultos. Los prolactinomas tienen una prevalencia de 35 - 50 por 100,000 (9). El hecho de manifestar clínica de hiperprolactinemia favorece un diagnóstico temprano y sin progresión a complicaciones, todo lo contrario a las dos patologías previamente revisadas (38).

Ocurre con mayor frecuencia en mujeres (relación entre hombres y mujeres de aproximadamente 1:10) (6). En las mujeres la mayoría de casos se da entre 20 y 50 años, tomando en cuenta que en los hombres no existe relación entre la edad y la aparición de la enfermedad (39).

Los microadenomas corresponden al 60% de los casos prevalentes en mujeres, en cambio las adolescentes y los hombres usualmente albergan macroadenomas. Los prolactinomas gigantes definidos como aquellos con un diámetro superior a 4 cm rara vez se manifiestan (40).



Los síntomas más comunes en las mujeres son galactorrea, amenorrea e infertilidad. Cerca del 90% de las mujeres premenopáusicas exhiben oligo/amenorrea, con galactorrea observada en alrededor del 80% (41).

Las mujeres suelen presentar microprolactinomas en las primeras etapas de la enfermedad (41). Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas no presentan los rasgos clínicos clásicos por lo que el diagnóstico se realiza con adenomas más grandes y con efecto de masa sintomática (41).

El 80% de los prolactinomas en los hombres son macroadenomas y suelen tener manifestaciones neurológicas y signos clínicos de efecto de masa en las estructuras vecinas (42,43) como defectos del campo visual (45%) y el hipopituitarismo (35%) (41). La galactorrea y la ginecomastia son muy poco frecuentes en los hombres (41). Los prolactinomas infrecuentemente aparecen en niños y adolescentes; en los casos documentados, se presentan como macroadenomas (60-80%), y se acompañan con síntomas de efecto de masa (44).

La compresión del tallo pituitario puede generar clínica inespecífica (45). Así al determinar incidencia y prevalencia, la clínica por exceso de hormona fue mayor al efecto de masa y al hipopituitarismo en ambos casos (Incidencia: 58 (100%), 4 (6.9%), 1 (1.7%) por 100,000 habitantes respectivamente) (Prevalencia: 74 (98.7%), 8 (10.7%), 1 (1.3%) por 100,000 respectivamente) (5).

La terapia médica (34 %) (cabergolina o bromocriptina) manifiesta una mayor eficacia (46,47), consolidándose como la estrategia terapéutica de primera línea (20). La cirugía (si bien, remite entre 65-85 % los microadenomas y 30-40 % los macroadenomas) solo se realiza cuando existe recurrencia (20). La radioterapia se aplica en menos del 5 % de los pacientes, en quienes los dos tratamientos indicados previamente no lograron ser efectivos. (20,46,47).



2.2.4 Tirotropinoma.

Los adenomas pituitarios productores de TSH ocurren con igual frecuencia en mujeres y hombres (proporción de 1:3) en contraste con el predominio femenino observado en otros trastornos tiroideos. La presencia de tirotropinoma ha sido reportada en edades de 8 a 84 años. Se han notificado raros casos familiares como parte del síndrome MEN 1 y de los FIPA (6).

Los adenomas pituitarios de TSH, tienen una incidencia de 0.03 por 100,000 (9). Otro estudio sueco informó que la prevalencia era de 2.8 por millón de habitantes (6). Estos datos apoyan informes epidemiológicos anteriores que sugieren que los adenomas tirotropos representan entre el 0.5% y el 2.0% de los adenomas pituitarios en general (6).

La mayoría de las TSH-omas fueron diagnosticadas en la etapa de macroadenomas y mostraron invasión localizada o difusa en las estructuras circundantes. Dentro de toda la clínica necesaria para el diagnóstico, la presencia de bocio es la regla (6).

La aparición de bocio uni/multinodular es muy frecuente (92 % sin cirugía de tiroides previa y 88 % con antecedente de cirugía de tiroides) (6). Se ha reportado que hasta un 65 % de los pacientes que presentan TSH-omas con o sin bocio presentan tirotoxicosis (48), por lo que es común que muchos pacientes sean diagnosticados erróneamente como hipertiroidismo primario (enfermedad de Graves). Los signos y síntomas típicos de hipertiroidismo suelen presentarse comúnmente (88 % sin cirugía previa y 60 % con cirugía de tiroides previa) (6,49).

Los signos y síntomas de expansión de la masa tumoral son predominantes, así se ha observado hipopituitarismo parcial o total en aproximadamente 25% de los casos, cefalea en el 20-25% de los pacientes y defectos del campo visual en aproximadamente el 50% de los casos (49).



Según la European Thyroid Association, la resección quirúrgica es la terapia recomendada (50). Sin embargo, la eliminación radical de los grandes tumores, que todavía representan la mayoría de las TSH-omas, es particularmente difícil debido a la marcada fibrosis de los mismos y a la invasión local (50). Si la cirugía está contraindicada o en caso de fracaso quirúrgico, la radioterapia hipofisaria y/o el tratamiento médico con análogos de la somatostatina (octreotide o lanreotide) son dos alternativas válidas (50).

Según la mayor serie publicada, los sujetos que lograron el control de la enfermedad tuvieron cirugía como el único tratamiento en el 80% (restableciendo el eutiroidismo 75 al 83% de los pacientes) y la cirugía combinada con irradiación en el 20% (51,52), mientras que el tratamiento médico fue menor del 20% (51,53).

2.2.5 Tumores no funcionantes.

Los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes (NFPAs), conocidos histológicamente como cromófbos, en su mayoría son productores de gonadotropinas. El 10 % restante de todos los NFPAs tienen inmuno-marcación negativa (adenoma de células nulas). Excepcionalmente se pueden marcar positivo para GH, ACTH, Prolactina o TSH (54).

Afectan de manera similar a ambos sexos (masculino 51.2 % vs femenino 48.8 %), manifestándose más pronto en mujeres (53 años) que en hombres (61 años) (36,55). La prevalencia exacta es difícil de estimar siendo alrededor de 43 por 100.000 habitantes (56). La tasa de incidencia estándar es de 5.8 /100,000 habitantes (55,56).

Entre el 58 y el 67% de los pacientes tuvieron macroadenomas (57). Casi todos los pacientes presentan síntomas de efecto de masa, tales como dolores de cabeza, defectos del campo visual u oftalmoplejía (57); mientras que en un



UNIVERSIDAD DE CUENCA

53 % de caso se acompañan de hipopituitarismo (55). Al determinar incidencia y prevalencia, la clínica por efecto de masa fue mayor al hipopituitarismo (5).

En relación con las intervenciones terapéuticas no se dispone de tratamiento médico efectivo (54), por lo cual el tratamiento de primera línea es el quirúrgico, sobre todo en grandes y sintomáticos NFPAs, con una eliminación de hasta 83 % de estos tumores (56).

La radioterapia primaria rara vez se hace y se limita principalmente a los pacientes que no serían capaces de tolerar la cirugía y como terapia adyuvante en el postoperatorio, siempre tomando en cuenta que esta terapia puede llegar a producir más hipopituitarismo (56,57).



CAPÍTULO III.

3. Objetivos.

3.1 Objetivo general.

Determinar las características de adenomas hipofisario en el hospital “José Carrasco Arteaga” desde el 01 de enero del 2012 hasta el 31 de diciembre del 2016.

3.2 Objetivos específicos.

1. Caracterizar a la población estudiada según sus variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas.
2. Determinar la frecuencia de casos de los diferentes subtipos de adenomas pituitarios.
3. Determinar las frecuencias de la distribución sociodemográfica, clínica y terapéutica de los subtipos de adenomas pituitarios.



CAPÍTULO IV.

4. Diseño metodológico.

4.1 Tipo de estudio.

El presente estudio observacional tiene un diseño descriptivo.

4.2 Área de estudio.

El proyecto de investigación se llevó a cabo en el Hospital “José Carrasco Arteaga”.

4.3 Población de estudio.

Se recolectaron datos de 250 historias clínicas de pacientes con diagnóstico definitivo de adenomas hipofisarios de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), de un periodo de 5 años, desde el 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre del 2016, en el centro de salud previamente mencionado.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión.

4.4.1 Criterios de inclusión.

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico definitivo de adenomas hipofisarios de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) que hayan sido atendidos desde el 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre del 2016 en el hospital “José Carrasco Arteaga”.



4.4.2 Criterios de exclusión.

- Historias clínicas de pacientes que presenten diagnósticos presuntivos o no corroborados.
- Historias clínicas incompletas.

4.5 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control y calidad de los datos.

A través de revisión bibliográfica a nivel regional y mundial, así como consultas a docentes y profesionales de la salud con experiencia en el tema, se procedió a la elaboración del formulario de recolección de datos (Anexo 1), aprobado por la dirección y supervisión de tesis a cargo de la Doctora Gabriela Jiménez Encalada, Endocrinóloga, y el Asesor del estudio; así como de la institución correspondiente a través de sus autoridades respectivas por medio de oficio de solicitud de autorización (Anexo 2).

Se procedió a la recolección de datos por un método observacional a partir de los registros de los departamentos de archivo y estadística del hospital, en donde constan las historias clínicas virtuales del momento en que se realizó el diagnóstico definitivo, a fin de evitar datos duplicados o cruzados, establecidos por medio de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE 10):

- Tumor benigno de hipófisis (prolactinoma, tirotropinoma, NFPAs) (D35.2).
- Hiperfunción de glándula pituitaria (E22), entre ellos la acromegalia y Gigantismo hipofisario (E22.0).
- Síndrome de Cushing dependiente de pituitaria (E24.0) e hiperprolactinemia (E22.1).
- Hipofunción y otros desórdenes de la glándula pituitaria (E23), como el hipopituitarismo (E23.0).



En el hospital “José Carrasco Arteaga”, la información fue obtenida de la base de datos del sistema informático (MIS-AS 400), en donde constan los registros de las historias clínicas virtuales de los pacientes tanto del servicio de Endocrinología, Neurología, Neurocirugía, interconsultas y derivaciones por motivo de la patología a estudiarse.

4.6 Plan de tabulación y análisis.

4.6.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables.

Las variables de tipo cualitativo nominal y ordinal se tabularon. Se resumieron en tablas de frecuencias numéricas y porcentuales; se obtuvieron medidas de tendencia central (media) para todas las variables, y de dispersión (desviación estándar) para la edad del paciente y la que tenía en el momento del diagnóstico.

4.6.2 Programas a utilizar para análisis de datos.

Se utilizó el programa informático Microsoft Excel 2013 de la plataforma Windows para la tabulación de los datos recolectados, mismos que se procesaron a través de software PSPP para Windows, para la obtención de resultados descriptivos.

4.7 Procedimientos para garantizar aspectos éticos.

Luego de la aprobación por el comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. Se solicitó permiso a las autoridades de la institución de salud correspondiente. Los datos recolectados fueron manejados única y exclusivamente para este proceso investigativo y solo por los autores de esta investigación.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Bajo ninguna justificación los datos registrados en las historias clínicas fueron de uso público, y los autores del presente trabajo fueron los exclusivos responsables del manejo de la información. El estudio de ninguna manera comprometió la seguridad en cualquier sentido de los pacientes.

CAPÍTULO V.

5. Resultados.

5.1 Análisis de las variables sociodemográficas.

Tabla 1. Adenomas hipofisarios según sus características sociodemográficas en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018.

Datos sociodemográficos		N	%
Edad (años)	Niñez (Menor de 10)	2	0.8
	Adolescencia (10 a 19)	7	2.8
	Adulto joven (20 a 39)	90	36.0
	Adulto (40 a 64)	126	50.4
	Adulto mayor (65 y más)	25	10.0
	Media	44.27	
	Desviación estándar	15.0	
Sexo	Femenino	179	71.6
	Masculino	71	28.4
Etnia *	Mestizo	240	96.0
	Indígena	9	3.6
	Blanco	1	0.4
	Afroecuatoriano	0	0
	Montubio	0	0
	Otros	0	0
	No especificado	0	0

* Etnia: datos sujetos a la subjetividad en el desarrollo de los datos de filiación por parte del personal de salud.

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Tabla 1. Adenomas hipofisarios según sus características sociodemográficas en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018. (Continuación)

Procedencia	Azuay	169	67.6
	Cañar	28	11.2
	El Oro	21	8.4
	Loja	15	6.0
	Otras	11	4.4
	Morona Santiago	6	2.4
	No especificado	0	0
Antecedentes familiares	No	242	96.8
	Si	8	3.2

* Etnia: datos sujetos a la subjetividad en el desarrollo de los datos de filiación por parte del personal de salud.

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Análisis:

Para los adenomas hipofisarios en general, el promedio de edad de la población estudiada fue de 44.27 ± 15.0 años, siendo el grupo etario más representado el de los adultos (50.4%) seguido de los adultos jóvenes (36%). A los adultos mayores les correspondió una décima parte de los pacientes estudiados (10%) y una pequeña cantidad (9 pacientes) fueron adolescentes (2.8%) o niños (0.8%).

El sexo predominante fue el femenino con 71.6% de los casos, en contraste, el sexo masculino representó el 28.4% de los pacientes con adenomas hipofisarios.

Respecto a la etnia, la mestiza fue la más representada con casi la totalidad de la muestra (96%). De la región de Azuay proceden poco más de los dos tercios de la población de estudio (67.6%), seguida de Cañar (11.2%), el resto de las regiones no sobrepasan el 8.5% de representatividad.

En la población de estudio solo constatamos un 3.2% de antecedentes familiares de adenoma hipofisario.

5.2 Análisis de las variables clínicas.

Tabla 2. Adenomas hipofisarios según sus características clínicas en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018.

Datos del diagnóstico		N	%
Edad al momento del diagnóstico (años)	Niñez (Menor de 10)	2	0.8
	Adolescencia (10 a 19)	14	5.6
	Adulto joven (20 a 39)	123	49.2
	Adulto (40 a 64)	94	37.6
	Adulto mayor (65 y más)	17	6.8
	Media	38.79	
	Desviación estándar	14.96	
Tamaño del adenoma	Microadenoma	164	65.6
	Macroadenoma	86	34.4
Presentación clínica	Hallazgo incidental	25	10.0
	Sintomático	225	90.0
	• Exceso hormonal	176	70.4
	• Efecto de masa		
	• Hipopituitarismo	69	27.6
		12	4.8

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Análisis:

El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 38.79 ± 14.96 años, siendo el grupo etario más representado en este caso, el de los adultos jóvenes con 49.2%, seguido de los adultos 37.6%. El diagnóstico en la adolescencia representa un 5.6% de los casos, mientras que en el adulto mayor fue de 6.8%. La niñez fue la edad menos representativa de diagnóstico con 0.8%.

El diagnóstico predominante fue el de microadenoma, presente en poco más del 65% de los pacientes estudiados.

La presentación clínica fue sintomatológica en 225 pacientes (90%), mientras que en el 10% de los casos fue un hallazgo incidental. Algunos pacientes presentaron más de un hallazgo sintomático, siendo el exceso de producción de hormonas el más frecuente, con un 70.4% de los casos, el efecto de masa se reportó en el 27.4% de los pacientes y menos del 5% reflejó hipopituitarismo.

5.3 Análisis de las variables terapéuticas.

Tabla 3. Adenomas hipofisarios según sus características terapéuticas en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018.

Tratamiento empleado		N	%
Tipo de tratamiento	Farmacológico	200	80.0
	Quirúrgico	67	26.8
	Radioterapia	14	5.6
	Combinado	39	15.6
	Ninguno	16	6.4

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Análisis:

El 93.6% de los pacientes han sido sometidos a algún tipo de tratamiento, en 39 casos a más de uno (15.6%). El tratamiento más empleado ha sido el farmacológico en el 80% de los pacientes, seguido del quirúrgico en un 26.8%, la radioterapia se le aplicó a menos del 6% de los casos. El 6.4% de los pacientes no recibió tratamiento alguno.

5.4 Análisis de la frecuencia de casos de los subtipos de adenoma hipofisario.

Tabla 4. Subtipos de adenomas hipofisarios en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018.

Subtipo clínico	N	%
Prolactinoma	146	58.4
Adenoma pituitario no funcionante (NFPAs)	68	27.2
Acromegalia	35	14.0
Enfermedad de Cushing	1	0.4
Totales	250	100

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Análisis:

El 72.8% de los adenomas detectados mostraron exceso de producción hormonal. El subtipo clínico de adenoma hipofisario más frecuente fue el prolactinoma con 58.4%, el 14% está representado por acromegalia y un solo paciente cursó con enfermedad de Cushing. El 27.2% de los adenomas encontrados fueron no funcionantes.

5.5 Análisis de las variables sociodemográficas de los subtipos de adenomas hipofisarios.

Tabla 5. Subtipos de adenomas hipofisarios según sus características sociodemográficas en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018.

Variables sociodemográficas		NFPAs.	Prolactino ma	Acromega lia	Cushin g
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Edad * (años)	Niñez (Menor de 10)	0 (0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0)
	Adolescencia (10 a 19)	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (14.3)	0(0)
	Adulto joven (20 a 39)	14 (15.6)	71 (78.9)	4 (4.4)	1 (1.1)
	Adulto (40 a 64)	36 (28.5)	68(54.0)	22 (17.5)	0(0)
	Adulto mayor (65 y más)	16 (64.0)	2 (8.0)	7(28.0)	0(0)
Sexo*	Femenino	26 (14.5)	134(74.9)	18 (10.1)	1 (0.5)
	Masculino	42 (59.2)	12 (16.9)	17(23.9)	0(0)
Etnia*	Mestiza	36 (28.6)	68(54.0)	22 (17.5)	0(0)
	Indígena	16 (64.0)	2 (8.0)	7(28.0)	0(0)
	Blanca	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
	Afroecuatoriano	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Montubio	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Otros	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	No especificado	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antec.* Famil.	No	66 (27.3)	142 (58.7)	33 (13.6)	1 (0.4)
	Si	2 (25.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	0(0)



* Las frecuencias porcentuales se obtuvieron en sentido horizontal, priorizando la variable sociodemográfica sobre el subtipo de adenoma hipofisario.

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Análisis:

En todos los grupos etarios, el prolactinoma fue subtipo predominante, seguido de los NFPAs. En la niñez se encontró 1 caso de prolactinoma y 1 caso de acromegalia. En la adolescencia el tumor más frecuente es el prolactinoma (57.1), seguido de los NFPAs y acromegalia. En la edad adulto joven el 78.9% correspondió al prolactinoma; dentro de este grupo se evidenció el único caso de enfermedad de Cushing. En la edad adulta el prolactinoma representa el 54%, seguida de un 28.6% de NFPAs, mientras que la acromegalia se presenta predominantemente en esta edad con un 62.85%. En la edad adulto mayor los NFPAs corresponden al 64%.

En los hombres predominan los adenomas pituitarios no funcionantes NFPAs (casi el 60%), mientras que los prolactinomas son los subtipos más comunes en las mujeres (casi un 75%). La acromegalia (23.9%) se presentó con mayor porcentaje en relación al prolactinoma (16.9%) en el sexo masculino.

La etnia mestiza es predominante en el estudio y en todos los subtipos clínicos encontrados. Sin embargo el NFPAs fue el principal tumor en la etnia indígena con un 64%.

Cuatro casos de prolactinomas, dos de NFPAs y dos de acromegalia tuvieron algún antecedente familiar. Todos ellos corresponden apenas al 3.2% de todos los pacientes.

5.6 Análisis de las variables clínicas de los subtipos de adenomas hipofisarios.

Tabla 6. Subtipos de adenomas hipofisarios según sus características clínicas en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018.

Datos del diagnóstico		NFPAs.	Prolactinoma	Acromegalia	Cushing
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Edad al diagnóstico (años)	Niñez (Menor de 10)	0(0)	1(0.7)	1(2.9)	0(0)
	Adolescencia (10 a 19)	3(4.4)	10(6.8)	1(2.9)	0(0)
	Adulto joven (20 a 39)	15(22.1)	97(66.4)	10(28.6)	1(100)
	Adulto (40 a 64)	37(54.4)	36(24.7)	21(60)	0(0)
	Adulto mayor (65 y más)	13 (19.1)	2 (1.4)	2(5.6)	0(0)
Tamaño del adenoma	Microadenoma	16 (23.53)	129 (88.4)	18 (51.43)	1 (100)
	Macroadenoma.	52 (76.47)	17 (11.6)	17 (48.57)	0 (0)
Presentación clínica	Hallazgo	17 (25)	8 (5.5)	0 (0)	0 (0)
	Sintomático	51 (75)	138	35 (100)	1 (100)
	• Exceso hormonal	2 (2.9)	(94.5)	35 (100)	1(100)
	• Efecto de masa	47 (69.1)	138 (94.5)	12 (34.3)	0(0)
	• Hipopituitarismo	8 (11.8)	10(6.8)	2(5.7)	0(0)
			2 (1.4)		

Fuente: Formulario de recolección de datos.



Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Análisis:

La edad al momento del diagnóstico mostró que el diagnóstico de prolactinoma ocurre principalmente en el sujeto adulto joven (66.4%), y en menor medida en el adulto mayor (24.7%). La acromegalia (60%) y los NFPAs (54.4%) se diagnostican con mayor frecuencia en la adultez.

En relación al tamaño del tumor, los prolactinomas se presentan principalmente como microadenomas (88.4%). Los NFPAs en su mayoría se presentaron como macroadenomas (76.47%). En la acromegalia su distribución de frecuencias fue similar entre micro (51.43%) y macroadenomas (48.57%).

En cuanto a la presentación clínica, en los hallazgos incidentales, predominaron los adenomas sin exceso de producción hormonal NFPAs (68%), mientras que un 32% fueron prolactinomas. Todos los subtipos acromegálicos mostraron sintomatología. La mayoría de los prolactinomas tuvo una presentación clínica sintomática (94.5%).

Entre las presentaciones sintomáticas, la del subtipo no funcionante (NFPAs) se observó efecto de masa en casi el 70% de los casos, siendo la presentación clínica más registrada. Un 25% fueron hallazgos incidentales.

Los subtipos clínicos prolactinoma y acromegálico se presentaron clínicamente en más del 90% de los casos (100% en acromegalia y en el paciente con enfermedad de Cushing) como un exceso de producción hormonal, aunque el efecto de masa también se constató en poco más de un tercio de los acromegálicos.

5.7 Análisis de las variables terapéuticas de los subtipos de adenomas hipofisarios.

Tabla 7. Subtipos de adenomas hipofisarios según sus características terapéuticas en el hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2018.

Tratamiento empleado	NFPAs. N (%)	Prolactinoma N (%)	Acromegalia N (%)	Cushing N (%)
Farmacológico	24(35.3)	145(99.3)	30(85.7)	1(100)
Quirúrgico	44 (64.7)	7(4.8)	16(45.8)	0(0)
Radioterapia	11(16.2)	2 (1.4)	1(2.9)	0(0)
Combinado	18(26.5)	7(4.8)	14 (40.0)	0(0)
Ninguno	12(17.6)	1(0.7)	3(8.6)	0(0)

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Análisis:

En los pacientes con adenomas no productores (NFPAs), el tratamiento quirúrgico fue el más empleado (64.7% de los pacientes), el 35.3% fue farmacológico, en este tipo de tumor se evidenció el mayor uso de radioterapia frente a los otros subtipos clínicos (11 de las 14 veces que se observó radioterapia).

En el caso del prolactinoma el tratamiento farmacológico fue empleado en casi la totalidad de los casos (99.3%), menos del 5% tuvo tratamiento combinado.

En cuanto a la acromegalia al 85.7% de los pacientes se le prescribió igualmente fármacos, aunque en un 45.8% recibió cirugía, siendo el 40% de los tratamientos, combinados. El único caso con enfermedad de Cushing recibió tratamiento farmacológico.

5.8 Análisis de las variables sociodemográficas en relación a las características clínicas de los adenomas hipofisarios.

Tabla 8. Distribución de los pacientes según sexo frente a edad, diagnóstico y presentación clínica.

Sexo		Femenino	%	Masculino	%
Edad	Menor de 10	1	0.6	1	1.4
	10 a 19	6	3.4	1	1.4
	20 a 39	76	42.5	14	19.7
	40 a 64	89	49.7	36	50.7
	65 y más	7	3.9	19	26.8
Tamaño del adenoma	Microadenoma	146	81.6	18	25.4
	Macroadenoma	33	18.4	53	74.6
Presentación clínica	Incidental	18	10.1	7	9.9
	Sintomático	161	89.9	64	90.1

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Autores: Juan Diego García Iñiguez y Wilson Fabricio Barahona Ulloa

Análisis:

El 92.2% de adenomas hipofisarios en el sexo femenino se presentaron entre la edad adulto joven (42.5%) y adulto (49.7%), mientras que en el sexo masculino la gran mayoría predominó en la edad adulto con el 50.7%. El microadenoma fue la principal forma diagnosticada en mujeres con un 81.6%, mientras que en el sexo masculino el macroadenoma fue predominante con un 74.6%. En ambos sexos la presentación clínica fue principalmente sintomática (90%).



CAPÍTULO VI.

6. Discusión.

Entre las variables estudiadas, la distribución de frecuencias sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de adenomas pituitarios tanto en general como en los diferentes subtipos, en su mayoría se corresponden a los estudios revisados con leves variaciones.

Si bien estos estudios indican que la forma más frecuente de presentación implica adenomas asintomáticos e incidentalmente diagnosticados (2), conocidos como “incidentaloma” pituitario (1), el presente trabajo demuestra que en su gran mayoría los pacientes cursaron con cuadros sintomáticos (90%), siendo por tanto el diagnóstico incidental menos frecuente (apenas el 10%) contrariamente a lo expuesto por la literatura.

Este argumento se explica precisamente por la dificultad planteada en cuanto a encontrar registros de prevalencias e incidencias locales y mundiales, que surjan a partir de bases de datos estandarizadas para el estudio de esta patología (2-6), lo cual constituye una de las principales problemáticas al momento del estudio epidemiológico de la misma. Concordando con lo antedicho, nuestra base de datos se obtuvo a partir de registros clínicos, neuroquirúrgicos y estudios imagenológicos no estandarizados basados en la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 como diagnósticos definitivos de adenomas hipofisarios.

El estudio se llevó a cabo en uno de los centros hospitalarios más grandes del austro del país, perteneciente al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social IESS, Hospital de especialidades “José Carrasco Arteaga”, que en su gran mayoría brinda atención de tercer nivel a acreedores de seguridad social, incluyendo el Seguro Campesino y la Afiliación Voluntaria, que según el modelo de gestión de salud en nuestro país representa un gran porcentaje de la



mayormente representados (74.6%), concordando con la literatura consultada (4).

De igual manera la presentación clínica incidental según el sexo es similar para masculino y femenino (7), lo que se confirma en el estudio, pues en ambos sexos esta fue del 10%, mientras que las formas sintomáticas alcanzan el 90%.

6.1.1.2 Edad.

La edad evidencia un patrón establecido en cuanto a sus frecuencias de presentación, mismas que son corroboradas por los diferentes estudios; así pues sabemos que su presentación es relevante a partir de la edad adulta, es decir posterior a los 20 años de edad. Entre los 0 y 19 años su porcentaje no sobrepasa el 4% (2,8). Los presentes resultados evidencian un máximo de 3.6% de frecuencia acumulada entre la niñez y adolescencia. En los adultos jóvenes (36%) y adultos (50.4%), aumenta considerablemente, para disminuir de manera importante pasados los 65 años en la edad adulto mayor (10%); esta última observación, concuerda con las diferentes series, mismas que exponen que el tumor hipofisario en general, constituye el tercer tumor cerebral más frecuente en la edad adulta (2). Si bien entre los adolescentes y adultos jóvenes (15 y 39 años) el tumor hipofisario constituye el principal tumor de origen primario, su incidencia es relativamente pequeña en relación a otras edades según estudios (8).

En base a los resultados obtenidos, en el sexo masculino se evidencia un pico de presentación pasados los 40 años, para posteriormente disminuir hasta un 26.8% pasados los 65 años; mientras que en el sexo femenino este pico empieza pasados los 20 años en la mujer adulto joven, y se mantiene casi invariable hasta alcanzar la edad de adulto mayor, donde decrece súbitamente tras los 65 años hasta en un 3.9%. Estudios corroboran esta observación al determinar que la incidencia se incrementa en el sexo masculino con la edad, mientras que en el femenino presenta un pico entre los 30 y 40 años de edad



(5). Sin embargo esto discrepa de las observaciones presentadas por la CBTRUS, estudio que refiere un pico en la séptima década de vida en ambos sexos (8). Por lo demás coincidimos en que la presentación de casos aumenta conforme lo hace la edad.

Como dato interesante la CBTRUS expone, que pese a la baja frecuencia de presentación de los adenomas hipofisarios en la adolescencia (2.8% según nuestros resultados), este tipo histológico es el más común con un 25.4% en relación a todos los tumores del SNC y cerebro en esta edad (8).

6.1.1.3 Etnia.

Dentro del contexto de un estado caracterizado por la diversidad étnica y la plurinacionalidad, se consideró relevante estudiar la frecuencia de presentación de las diversas etnias que pudieran encontrarse; sin embargo la subjetividad en el desarrollo de los datos de filiación por parte del personal de salud, constituyó una barrera al momento de una completa credibilidad respecto a la definición étnica de los pacientes. Un limitante en nuestro estudio es precisamente la inconsistencia y la dificultad de garantizar la auto-determinación de los casos estudiados.

En su gran mayoría por no decir la totalidad de pacientes, se presentaron como mestizos (96%), resultando en apenas un 3.6% la etnia indígena, y la blanca 0.4%. Si bien la bibliografía refiere un predominio en la etnia afro descendiente (8), en nuestro estudio no se presentó ningún caso perteneciente al grupo afro ecuatoriano, lo que podría explicarse en parte debido a que dicho grupo cultural se asienta principalmente en el norte del país.

6.1.1.4 Antecedentes Familiares.

Algunos estudios afirman que hasta un 5 % de todos los casos ocurren en relación a una herencia, o antecedentes familiares (9-10); nuestros resultados



encontraron un 3.2% de relación familiar. Este resultado se explica posiblemente por las diversas etiologías genéticas que se relacionan con el desarrollo del sistema endocrino; según estadísticas, más de la mitad son debidos a Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo 1 (MEN 1), seguidos por Adenomas Pituitarios Aislados Familiares (FIPA). Este hallazgo incentiva a profundizar dentro de la patología como forma genético-familiar por medio de estudios ulteriores.

6.1.2 Clínica.

6.1.2.1 Tamaño del adenoma.

La presentación de microadenomas en la literatura, se corresponde a los resultados porcentuales obtenidos en este estudio con un 65.6%. En relación a los macroadenomas, estos representan un 34.4%. Según la bibliografía los microadenomas son más prevalentes e incidentes (4-7).

Los macroadenomas estuvieron representados principalmente por los NFPAs, mientras que en todos los demás subtipos, la presentación predominante fue la de los microadenomas. Cabe resaltar que la frecuencia de estos fue prácticamente igual en los pacientes con acromegalia (17 macroadenomas vs 18 microadenomas).

6.1.2.2 Subtipos clínicos.

Respecto a los subtipos clínicos de adenomas pituitarios, los prolactinomas fueron los más frecuentes con un 58.4 % (comprende el 40% al 57%), seguidos de los NFPAs con un 27.2% (28% al 37%), tumores productores de hormona del crecimiento 14% (11% al 13%), y finalmente tumores productores de ACTH con un 0.4% (1% al 2%), concordando claramente con la literatura consultada. En nuestro estudio no se encontró ningún tumor productor de TSH, FSH o LH (4,5,7,12).



6.1.2.3 Edad al diagnóstico.

La edad promedio de diagnóstico se encuentra entre los 40 y los 46 años (3,5). La media del presente estudio para adenomas pituitarios en general fue de 38.79 +/-14.96 años. El 49.2 % de casos correspondieron a la edad adulto joven. La edad adulto presentó un 37.6 %. Los demás grupos de edad como son el de la niñez, adolescencia y adulto mayor fueron menores al 7%. Este dato indica que la mayor presentación de este tipo de patologías en general corresponde al grupo de los adultos, concordando con los registros consultados.

6.1.2.4 Presentación clínica.

Como expusimos previamente, la presentación clínica en nuestro estudio fue primordialmente sintomática (90%) frente al incidentaloma (10%). Entre los efectos sintomáticos en general para adenomas pituitarios, el exceso hormonal (70.4%) fue lo más frecuente, seguida del efecto de masa (27.6%) y la hipofunción hipofisiaria 4.8%. Según bibliografía consultada, al determinar incidencias, el efecto de masa es mayor en relación al exceso hormonal e hipopituitarismo (81%, 23%, 9% respectivamente); mientras que en las prevalencias, el exceso hormonal fue mayor en relación al efecto de masa e hipopituitarismo (77.3%, 26.6%, 5.5% respectivamente) (5). Los resultados expuestos, presentaron mayor similitud con las prevalencias del estudio citado, lo cual se podría explicar por la metodología retrospectiva de la presente investigación.

6.1.3 Tratamiento.

El 93.6% de los pacientes han sido sometidos a algún tipo de tratamiento, 15.6% de los casos a más de uno. El tratamiento más empleado ha sido el farmacológico en el 80% de los pacientes, seguido del quirúrgico en un 26.8%.



Entre los pacientes con adenomas pituitarios no funcionantes (NFPAs), el tratamiento quirúrgico fue el más empleado (64.7% de los pacientes). Los prolactinomas se trataron principalmente con fármacos, al igual que la acromegalia, aunque en esta última un 45.8% recibió cirugía, siendo el 40% de los tratamientos, combinados. El único caso con enfermedad de Cushing recibió tratamiento farmacológico.

6.2 Características de los subtipos de adenomas pituitarios.

6.2.1 Acromegalia.

Respecto a las características sociodemográficas, el 51 % de los pacientes que presentaron acromegalia fueron mujeres. El 64% de tumores productores de GH, se presentaron en la edad adulta (40 – 64 años). La edad media de diagnóstico fue de 41.1 años (+/-24.5), con un tiempo estimado de síntomas antes del mismo de 6 años (+/-6). Estos resultados se asemejan a los datos expuestos por los registros de acromegalia de México, España, entre otros. (17,18, 24, 25).

Con relación a las características clínicas de la acromegalia, el 51 % de los tumores fueron microadenomas, mientras que el 49 % restante se manifestó como macroadenomas. Estos hallazgos contrastan con los valores del MAR y del REA, que exponen a los macroadenomas como responsables del 75 % de casos (17,18). Coincidiendo con la literatura (17,18, 23), todos los pacientes acromegálicos fueron sintomáticos. El exceso hormonal estuvo presente en todos los pacientes con acromegalia. Al igual que en el estudio realizado en Buenos Aires, el efecto masa representó el 34% de los casos. A diferencia del estudio citado, dos pacientes cursaron con hipopituitarismo (5).

Según la bibliografía consultada, la cirugía (técnica transesfenoidal) fue indicada como tratamiento primario en el 72 % de pacientes; la terapia médica fue usada primariamente en 26 %, la radioterapia como tratamiento primario



estuvo raramente indicado (2.4 %); pero usada como coadyuvante en más del 40 % de casos (17,18,20,26). En la presente investigación, el 85.7% de los pacientes recibieron tratamiento farmacológico (ya sea análogos de somatostatina o cabergolina); el 45.8% recibió intervención mediante cirugía transesfenoidal; y un caso fue tratado con radioterapia (debido a los cuadros recidivantes). En un 40% de los pacientes con acromegalia se utilizaron tratamientos combinados. Discrepando con estos estudios, el presente trabajo evidenció un tratamiento farmacológico como primera elección.

6.2.2 Enfermedad de Cushing.

El único caso de enfermedad de Cushing reportado en este estudio, consistió en una paciente de sexo femenino, cuya edad al diagnóstico fue a los 32 años. Su presentación clínica fue principalmente de exceso hormonal, y tras exámenes imagenológicos se detectó un microadenoma. Al realizar la comparación con el Registro Europeo sobre el Síndrome de Cushing (ERCUSYN), se indica que esta patología es más común en las mujeres (81 %) (19,30); aunque otro estudio afirma que estos datos pueden variar entre una relación 1:1.5 hasta 1:15 entre hombres y mujeres respectivamente, debido principalmente a formas subclínicas de presentación (6).

La edad media al diagnóstico de enfermedad de Cushing es de 42.7 años \pm 13.5, y el tiempo de evolución hasta el mismo es de 2 años (5), rango de edad dentro del cual se encontró nuestra paciente.

Por lo general, el 60% de estos tumores son microadenomas, y el 21% pertenecen a macroadenoma (19,30). El diámetro medio del tumor suele ser de 6.5 mm o menor (30), en el caso de la paciente fue de 3 mm de diámetro.

Según la bibliografía, al determinar prevalencia, la clínica por exceso de hormona impera en este tipo de pacientes (75%), sin encontrarse casos de efecto de masa ni de hipopituitarismo (5), concordando de esta manera con la presentación clínica del caso descrito.



En cuanto al tratamiento utilizado en la enfermedad de Cushing, la mayoría de los pacientes (79%) son sometidos a cirugía de tipo transesfenoidal (logrando una remisión entre 60-90 % en microadenomas y de 50-70% en macroadenomas) (32,33). El 48% de los pacientes reciben tratamiento farmacológico (32,34) por lo general previo a la cirugía o cuando hay persistencia o recurrencia de la enfermedad (35). A pesar de ello, la paciente registrada en nuestro estudio estabilizó su cuadro de hipersecreción hormonal con terapia farmacológica hasta el último control previo a la toma de datos. La irradiación de la glándula pituitaria es poco utilizada (1.4%) según la bibliografía consultada (20).

6.2.3 Prolactinomas.

Tomando en cuenta los registros sobre este tipo de tumores (36,37), se comprueba en el presente estudio que los adenomas productores de prolactina son los AP secretores más frecuentes, con un 58.4%. En relación al sexo, las mujeres lo padecen en 91.78% del total del registro, con una edad al diagnóstico de 33 años, siendo así las adultas jóvenes (20-39 años) las que más lo presentan; mientras que los hombres lo manifiestan en menos del 10% (relación entre hombres y mujeres de aproximadamente 1:10), concordando los estudios consultados. (6). Hay que considerar que existe una fuerte influencia entre el efecto hormonal de las mujeres en la edad fértil y la aparición del prolactinoma, no así en los hombres, en quienes no existe relación entre la edad y la aparición de la enfermedad (39).

En el 88% de los pacientes se presentaron imagenológicamente como microadenomas, mientras que las adolescentes y los hombres usualmente albergaron macroadenomas, concordando con la literatura revisada (40-44).

La presentación clínica del 95 % de pacientes con prolactinoma fue sintomática. Todos los pacientes presentaron exceso hormonal, el 7% efecto de masa, y solo en dos casos se manifestó hipopituitarismo. El hecho de



manifestar clínica de hiperprolactinemia favorece a un diagnóstico temprano y sin progresión a complicaciones. Esta información coincide con los registros bibliográficos (5, 38, 40, 41 - 44).

Con relación al tratamiento utilizado, la terapia médica (cabergolina o bromocriptina) se empleó en un 99% de los casos; según la literatura esta representa la estrategia terapéutica de primera línea (20). La cirugía transesfenoidal (si bien, remite entre 65-85 % de los microadenomas y 30-40 % de los macroadenomas en las series consultadas) (20) se realizó en menos del 5 % de los pacientes en nuestro registro; principalmente cuando existió recurrencia. La radioterapia se aplicó en menos del 2 %, en especial en casos en los cuales los tratamientos antes mencionados no lograron ser efectivos. El tratamiento combinado (4.8%) pocas veces es utilizado, debido al buen control que existe con la terapia médica (20,46,47).

6.2.4 Tumores no funcionantes.

En el estudio se evidenció, que el 61.76% de los casos se presentaron en hombres, mientras que el 38.23% del registro, en mujeres. Este resultado difiere con los estudios consultados, en donde se indica que los NFPA's afectan de manera similar a ambos sexos (masculino 51.2 % vs femenino 48.8%) (36, 54, 55). El rango de edad con mayor presentación fue el de la adultez (40-64 años), con un 54 % de todos los pacientes registrados, manifestándose más pronto en mujeres (53 años) que en hombres (61 años) (36,55).

En el 76.4 % de los casos se diagnosticaron macroadenomas; cifra superior a lo expuesto en 2017 por Molitch et al., quienes indicaron que entre el 58 y el 67% de los pacientes tuvieron macroadenomas en su registro (57).

Con relación a la presentación clínica, el 25 % de casos fueron diagnosticados de manera incidental. Entre los casos sintomáticos, el efecto de masa (85%) se presentó con mayor frecuencia en relación al hipopituitarismo (15%). Estos



datos se acercan en parte a lo expuesto por la literatura, que registra en 92.3% un efecto de masa, y en 23.1% hipopituitarismo (5).

En relación con las intervenciones terapéuticas, no se dispone de tratamiento médico efectivo (54), por lo cual la forma terapéutica de primera línea es la quirúrgica; sobre todo en tumores grandes y sintomáticos (56). En nuestro registro casi el 65 % de pacientes se intervino quirúrgicamente.

La radioterapia se utilizó hasta en un 16 % de los casos; observación que contrasta con los datos obtenidos de los registros consultados; ya que, rara vez se utiliza, y se limita principalmente a los pacientes que no son capaces de tolerar la cirugía, así como terapia adyuvante en el postoperatorio, teniendo en cuenta que ésta puede llegar a producir más hipopituitarismo (5, 56, 57).

En casi el 18% de los pacientes, no se realizó ninguno de los tres tratamientos antes mencionados, debido a que se manifestaron de forma asintomática e incidental.



CAPÍTULO VII.

7. Conclusiones y recomendaciones.

7.1 Conclusiones.

- El grupo etario más representado fue el de los adultos (50.4%) seguido de los adultos jóvenes (36%). Predominaron los casos del sexo femenino, de la etnia mestiza y de la provincia del Azuay. Solo un 3.2% tienen antecedentes familiares de adenoma hipofisario.
- La edad de diagnóstico más frecuente es la de 20 a 39 años (49.2%), seguido de los 40 a 64 años (37.6%). El diagnóstico en la adolescencia se elevó a un 5.6% de los casos.
- El microadenoma fue la forma de presentación tumoral más frecuente.
- La presentación clínica fue sintomatológica en 225 pacientes (90%). El 72.8% de los casos detectados mostraron exceso de producción hormonal. El subtipo clínico de tumor hipofisario más frecuente fue el prolactinoma, con casi un 60% de los adenomas.
- El 93.6% de los pacientes han sido sometidos a algún tipo de tratamiento, en un 15.6% de los casos a más de uno. El tratamiento más empleado ha sido el farmacológico en el 80% de los pacientes, seguido del quirúrgico en un 26.8%.
- En los pacientes con adenomas de tipo no funcionantes, el tratamiento quirúrgico fue el más empleado (64.7% de los pacientes). Los prolactinomas se trataron con fármacos, al igual que la acromegalia; aunque en esta última, un 45.8% de casos recibió cirugía, siendo el 40% de los tratamientos



combinados. El único caso con enfermedad de Cushing recibió tratamiento farmacológico.

- El sexo, la edad de diagnóstico, la presentación clínica y el tipo de adenoma mostraron relación con el subtipo clínico. En los hombres predominan los adenomas no funcionantes, mientras que el prolactinoma es más común en las mujeres y en edades tempranas.

7.2 Recomendaciones.

- Guardar un registro digital estricto y detallado, para poder evaluar posteriormente con mayor precisión la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, lo que permitirá optimizar el seguimiento y tratamiento de estos pacientes.
- Establecer bases estadísticas sobre el diagnóstico, terapia y seguimiento de los diversos tumores hipofisarios de nuestra localidad.
- Incentivar y dar a conocer la situación actual de esta patología, facilitando un uso más racional de los medios diagnósticos y terapéuticos.



CAPÍTULO VIII.

8. Bibliografía

8.1 Referencias bibliográficas.

1. Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa S. Epidemiology and biomarker profile of pituitary adenohypophysial tumors. *Modern Pathology*. 2018;90(3):102-111.
2. McNeill K. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics*. 2016;34(4):981-998.
3. Daly A, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa M, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-4775.
4. Aljabri K, Bokhari S, Assiri F, Alshareef M, Khan P. The epidemiology of pituitary adenomas in a community-based hospital: a retrospective single center study in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*. 2016;36(5):341-345.
5. Day P, Loto M, Glerean M, Picasso M, Lovazzano S, Giunta D. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2016;60(6):554-561
6. Brue T, Castinetti F. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11(1).
7. Ntali G, Wass J. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21(2):111-118.
8. Ostrom Q, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J et al.



CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncology*. 2014;16(suppl 4):iv1-iv63.

9. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
10. Korbonits M, Shaid M. Genetics of pituitary adenomas. *Neurology India*. 2017;65(3):577.
11. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of Pituitary Adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(9):4268-4275.
12. Manoranjan B, Mahendram S, Almenawer S, Venugopal C, McFarlane N, Hallett R et al. The identification of human pituitary adenoma-initiating cells. *Acta Neuropathologica Communications*. 2016;4(1).
13. Aflorei E, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;117(3):379-394.
14. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16(4):545-553.
15. Tortosa F, Webb S. Adenomas hipofisarios atípicos: experiencia de 10 años en un centro de referencia de Portugal. *Neurología*. 2016;31(2):97-105.
16. Berner S, De Bonis C.O, Martínez D, Demarchi G, Pérez Millán M.I, Becú-Villalobos D et al . Mecanismos de tumorogénesis hipofisaria: Estudio de factores angiogénicos y de proliferación. *Rev. argent. endocrinol. metab..* 2013; 50(1): 19-24.
17. Portocarrero-Ortiz L, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz A,



- García-Domínguez A, Reza-Albarrán A et al. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(11):3997-4004.
18. Sesmilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, Del Pozo C, Blanco C et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary*. 2012;16(1):115-121.
19. Badia X, Roset M, Valassi E, Franz H, Forsythe A, Webb S. Mapping CushingQOL scores to EQ-5D utility values using data from the European Registry on Cushing's syndrome (ERCUSYN). *Quality of Life Research*. 2013;22(10):2941-2950
20. Molitch M. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2017;317(5):516.
21. Ding D, Starke R, Sheehan J. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *Journal of Neuro-Oncology*. 2013;117(3):445-457.
22. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros A, Sosa E et al. Successful Mortality Reduction and Control of Comorbidities in Patients With Acromegaly Followed at a Highly Specialized Multidisciplinary Clinic. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4438-4446.
23. Schofl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-Hancke C, Mayr B et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *European Journal of Endocrinology*. 2012;168(1):39-47.
24. Capatina C, Wass J. 60 Years of Neuroendocrinology: Acromegaly. *Journal of Endocrinology*. 2015;226(2):T141-T160.
25. Creo A, Lteif A. Pituitary gigantism: a retrospective case series. *Journal of*



Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2016;29(5).

26. Colao A, Bronstein M, Freda P, Gu F, Shen C, Gadelha M et al. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(3):791-799.
27. Valassi E, Feelders R, Maiter D, Chanson P, Yaneva M, Reincke M et al. Worse Health-Related Quality of Life at long-term follow-up in patients with Cushing's disease than patients with cortisol producing adenoma. Data from the ERCUSYN. Clinical Endocrinology. 2018; 9(5):86-98.
28. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1633–1641.
29. Cosci F, Fava G, Sonino N. Mood and Anxiety Disorders as Early Manifestations of Medical Illness: A Systematic Review. Psychotherapy and Psychosomatics. 2014;84(1):22-29.
30. Solak M, Kraljevic I, Dusek T, Melada A, Kavanagh M, Peterkovic V et al. Management of Cushing's disease: a single-center experience. Endocrine. 2015;51(3):517-523.
31. Nieman L. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. European Journal of Endocrinology. 2015;173(4):M33-M38.
32. Simeoli C, Auriemma R, Tortora F, De Leo M, Iacuanelli D, Cozzolino A et al. The treatment with pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center. Endocrine. 2015;50(3):725-740.
33. Bertagna X. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Can we cure Cushing's disease? A personal view. European Journal of Endocrinology.



2018;178(5):R183-R200.

34. Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva F. Managing Cushing's disease: the state of the art. *Endocrine*. 2014;47(1):9-20.
35. Feelders R, Hofland L. Medical Treatment of Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):425-438.
36. Agustsson T, Baldvinsdottir T, Jonasson J, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(5):655-664.
37. Halperin Rabinovich I, Cámara Gómez R, García Mouriz M, Ollero García-Agulló D. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del prolactinoma y la hiperprolactinemia. *Endocrinología y Nutrición*. 2013;60(6):308-319.
38. Oh M, Kunwar S, Blevins L, Aghi M. Medical Versus Surgical Management of Prolactinomas. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2012;23(4):669-678.
39. Iglesias P, Diez J. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM*. 2013;106(6):495-504.
40. Kawaguchi T, Ogawa Y, Tominaga T. Diagnostic pitfalls of hyperprolactinemia: the importance of sequential pituitary imaging. *BMC Research Notes*. 2014;7(1):555.
41. Anderegg L, Frey J, Andres R, El-Koussy M, Beck J, Seiler R et al. 10-year follow-up study comparing primary medical vs. surgical therapy in women with prolactinomas. *Endocrine*. 2016;55(1):223-230.
42. Rogers A, Karavitaki N, Wass J. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ*. 2014;349(sep10 7):g5390-g5390.
43. Chen MT, Wang RZ et al. Analysis of curative effect of surgical therapy for



- male prolactinoma. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2016 Mayo; 96(19):1477-80.
44. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *European Thyroid Journal*. 2013;2(2):76-82.
45. Okuma H, Hashimoto K, Ohashi T, Mihara M, Minami I, Izumiyama H et al. A case of TSH-secreting pituitary adenoma with cyclic fluctuations in serum TSH levels. *Endocrine Journal*. 2018;9(5):153-165.
46. Teng X, Jin T, Brent G, Wu A, Teng W, Shan Z. A Patient With a Thyrotropin-Secreting Microadenoma and Resistance to Thyroid Hormone (P453T). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(7):2511-2514.
47. Önnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström B, Wahlberg J et al. National Incidence and Prevalence of TSH-Secreting Pituitary Adenomas in Sweden. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):626-635.
48. Wu X et al. A clinical analysis of thyrotropin-secreting pituitary adenomas in 20 patients. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2014 Junio ; 53(1) 19-22.
49. Amlashi F, Tritos N. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016;52(3):427-440.
50. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J. 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *European Thyroid Journal*. 2013;2(2):76-82.
51. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Campi I et al. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas: Outcome of Pituitary Surgery and Irradiation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.



2014;99(6):2069-2076.

52. Yamada, S., Fukuhara, N., Horiguchi, K., Yamaguchi-Okada, M., Nishioka, H., Takeshita, A et al. (2014). Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *Journal of Neurosurgery*, 121(6), pp.1462-1473.
53. Eseonu C, ReFaey K, Rincon-Torroella J, Garcia O, Wand G, Salvatori R et al. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: Comparison of Outcomes During the Transition of Methods of a Single Surgeon. *World Neurosurgery*. 2017;97(5):317-325.
54. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Annales d'Endocrinologie*. 2015;76(3):239-247.
55. Olsson D, Bryngelsson I, Ragnarsson O. Higher incidence of morbidity in women than men with non-functioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(1):55-61.
56. Øystese K, Evang J, Bollerslev J. Non-functioning pituitary adenomas: growth and aggressiveness. *Endocrine*. 2016;53(1):28-34.
57. Molitch M. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2017;317(5):516.

8.2 Bibliografía general.

1. Auriemma R, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P et al. Effect of Cabergoline on Metabolism in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):299-310.
2. Auriemma R, Galdiero M, Vitale P, Granieri L, Lo Calzo F, Salzano C et al. Effect of Chronic Cabergoline Treatment and Testosterone Replacement



- on Metabolism in Male Patients with Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2015;101(1):66-81.
3. Badia X, Roset M, Valassi E, Franz H, Forsythe A, Webb S. Mapping CushingQOL scores to EQ-5D utility values using data from the European Registry on Cushing's syndrome (ERCUSYN). *Quality of Life Research*. 2013;22(10):2941-2950.
 4. Bernabeu I, Casanueva F. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: A new indication for dopamine agonist treatment?. *Endocrine*. 2013;44(2):273-274.
 5. Constitución de la República del Ecuador 2008. Quito: Asamblea Nacional Constituyente; 2008. [fecha de acceso 15 de febrero de 2017]. URL disponible en: http://www.asambleanacional.gov.ec/documentos/constitucion_de_bolsillo.pdf
 6. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, Daly A, Occhi G, Odou M et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168(4):533-541.
 7. Di Ieva A, Rotondo F, Syro L, Cusimano M, Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas—diagnosis and emerging treatments. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(7):423-435.
 8. Katznelson L, Laws E, Melmed S, Molitch M, Murad M, Utz A et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):3933-3951.



9. Manual del Modelo de Atención Integral del Sistema Nacional de Salud Familiar Comunitario e Intercultural - MAIS-FCI. Quito: Ministerio de Salud Pública - MSP; 2012. [fecha de acceso 15 de febrero de 2017]. URL disponible en: https://instituciones.msp.gob.ec/somossalud/images/documentos/guia/Manual_MAIS-MSP12.12.12.pdf
10. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, de Dios-Miranda D, Giménez-Rubio J. GH-secreting pituitary macroadenoma (acromegaly) associated with progressive dental malocclusion and refractory CPAP treatment. *Head & Face Medicine*. 2017;13(1).
11. Ntali G, Capatina C, Fazal-Sanderson V, Byrne J, Cudlip S, Grossman A et al. Mortality in patients with non-functioning pituitary adenoma is increased: systematic analysis of 546 cases with long follow-up. *European Journal of Endocrinology*. 2015;174(2):137-145.
12. Ntali G, Capatina C, Grossman A, Karavitaki N. Functioning Gonadotroph Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4423-4433.
13. Park H, Yoo I, Kim S, Lee S. Multiple endocrine neoplasia type 1 with anterior mediastinal parathyroid adenoma: successful localization using Tc-99m sestamibi SPECT/CT. *Annals of Surgical Treatment and Research*. 2016;91(6):323.
14. Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, Deiana L, Furlani L, Mortini P et al. Is the Incidence of Differentiated Thyroid Cancer Increased in Patients with Thyrotropin-Secreting Adenomas? Report of Three Cases from a Large Consecutive Series. *Thyroid*. 2015;25(4):417-424.



15. Plan Nacional del Buen Vivir 2013 – 2017. Quito: Secretaria Nacional de Planificación y Desarrollo – SENPLADES; 2013 URL disponible en: <http://documentos.senplades.gob.ec/Plan%20Nacional%20Buen%20Vivir%202013-2017.pdf>
16. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein M. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(1):9-22.
17. Vilar L, Vilar C, Lyra R, Lyra R, Naves L. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2016;20(1):22-32.



CAPÍTULO IX.

9. Anexos.

9.1 Anexo 1.

9.1.1 Formulario de recolección de datos.

**“CARACTERÍSTICAS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EL HOSPITAL
JOSÉ CARRASCO ARTEAGA”. CUENCA, 2012-2016**

DIRECTORA: DOCTORA GABRIELA JIMENEZ.

**AUTORES: JUAN DIEGO GARCIA IÑIGUEZ - WILSON FABRICIO
BARAHONA ULLOA**

FECHA: ____/____/2017

Nº _____

A. NUMERO DE HCL _____

B. SEXO:

1. M
2. F

C. EDAD:

1. 0-9 años, niñez
2. 10-19 años, adolescencia
3. 20-39 años, adulto joven
4. 40-64 años, adulto
5. Mayor o igual a 65 años, adulto mayor

D. ETNIA:

1. Blanco
2. Afroecuatoriano
3. Mestizo
4. Montubio
5. Indígena
6. Otros
7. No especificado



E. ANTECEDENTES FAMILIARES:

1. SI
2. NO

F. PROCEDENCIA:

1. Azuay
2. Cañar
3. Morona Santiago
4. El Oro
5. Loja
6. Otras
7. No especificado

G. TAMAÑO: _____mm

1. Microadenoma (Menor a 10mm)
2. Macroadenoma (De 10mm a 39,9 mm)
3. No especificado

H. SUBTIPO:

1. Exceso de producción hormonal
 - 1.1. Prolactinoma
 - 1.2. Tirotropinoma
 - 1.3. Acromegalia
 - 1.4. Enfermedad de Cushing
2. Sin exceso de producción hormonal
 - 2.1. No funcionantes

I. EDAD AL DX: _____años

J. PRESENTACION CLINICA

1. Hallazgo incidental
2. Sintomático
3. Exceso Hormonal
4. Efecto de Masa
5. Hipopituitarismo



K. TRATAMIENTO:

1. Farmacológico
2. Quirúrgico
3. Radioterapia
4. Combinado

NOTAS: _____



9.2 Anexo 2.

9.2.1 Solicitud de autorización.

Cuenca, marzo 10 del 2017

Doctor.

Marco Rivera Ullauri.

Coordinador General de Investigación del Hospital “José Carrasco Arteaga”.

Ciudad.

De nuestra consideración:

Nosotros, Juan Diego García Iñiguez con C.I. 0105076582 y Wilson Fabricio Barahona Ulloa con C.I. 0104302252, nos permitimos mediante la presente solicitar su autorización para poder acceder a la base de datos de estadística del sistema AS-400 del Hospital “José Carrasco Arteaga”, del área de Endocrinología, Neurología, Neurocirugía, Laboratorio e Imagenología, con el fin de desarrollar nuestra tesis de pregrado, cuyo tema es “CARACTERÍSTICAS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS EN EL HOSPITAL “JOSÉ CARRASCO ARTEAGA”. CUENCA, 2012-2016, dirigido por la Doctora Gabriela Jiménez, Médico Internista y Endocrinóloga.

Agradezco anticipadamente por su gentil atención, esperando contar con su autorización, en virtud que la información que recopilamos, forma parte de nuestra preparación académica.

Atentamente,

Juan Diego García I.

C.I. 0105076582

Fabricio Barahona U.

C.I. 0104302252

9.3 Anexo 3.

9.3.1 Operacionalización de las variables.

VARIABLE Y DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADOR	ESCALA
Sexo Fenotipo expresado como femenina o masculina. Incluye los órganos sexuales internos y externos.	Características fenotípicas.	Registro de historia clínica.	Cualitativa nominal. <ul style="list-style-type: none"> • Masculino. • Femenino.
Edad Número de años cumplidos a partir del nacimiento hasta el registro.	Grupos etarios del Modelo de Atención Integral de Salud (MAIS).	Registro de historia clínica.	Cuantitativa discontinua-cualitativa ordinal. <ul style="list-style-type: none"> • 0-9 años, niñez. • 10-19 años, adolescencia. • 20-39 años, adulto joven. • 40-64 años, adulto. • Mayor o igual a 65 años, adulto mayor.
Etnia Conjunto de personas que pertenece a una misma ascendencia y generalmente a una misma	Cultura. Costumbres. Vestimenta. Sentido de pertenencia.	Registro de historia clínica.	Cualitativo nominal. <ul style="list-style-type: none"> • Blanco. • Afroecuatoriano. • Mestizo. • Montubio. • Indígena. • Otros. • No especificado.



comunidad lingüística y cultural.			
Antecedentes familiares Registro de las relaciones entre el paciente y los familiares respecto a sus antecedentes de adenomas hipofisarios.	Antecedentes diagnósticos.	Registro de historia clínica.	Cualitativo nominal. <ul style="list-style-type: none"> • Si. • No.
Procedencia Provincia natal de la cual proviene el paciente.	Ubicación geográfica.	Registro de historia clínica.	Cualitativa nominal. <ul style="list-style-type: none"> • Azuay. • Cañar. • Morona Santiago. • El Oro. • Loja. • Otras. • No especificado.
Tamaño del adenoma Diámetro medido en milímetros al momento del diagnóstico imagenológico de adenoma hipofisario.	Características imagenológicas.	Registro de historia clínica.	Cualitativa nominal y cuantitativa continua. <ul style="list-style-type: none"> • Microadenoma (Menor a 10mm). • Macroadenoma (De 10mm a 39.99 mm).
Subtipos	Características	Registro de	Cualitativa nominal.



clínicos Distinción funcional de los tumores adenohipofisarios.	clínicas específicas.	historia clínica.	<ul style="list-style-type: none"> Exceso de producción hormonal. <ul style="list-style-type: none"> Prolactinoma. Tirotropinoma. Acromegalia. Enfermedad de Cushing. Sin exceso de producción hormonal. <ul style="list-style-type: none"> No funcionantes.
Edad al diagnostico Edad cronológica al momento del diagnóstico definitivo.	Número de años cumplidos.	Registro de historia clínica.	Cuantitativa continua.
Presentación Clínica Características clínicas e imagenológicas que llevan a un diagnóstico definitivo.	Presentación al momento del diagnóstico.	Registro de historia clínica.	Cualitativo nominal. <ul style="list-style-type: none"> Hallazgo incidental. Sintomático. <ul style="list-style-type: none"> Exceso Hormonal. Efecto de Masa. Hipopituitarismo.
Tratamiento Técnica terapéutica utilizada para controlar los signos y síntomas ocasionados por la enfermedad.	Intervención terapéutica.	Registro de historia clínica.	Cualitativo nominal. <ul style="list-style-type: none"> Farmacológico. Quirúrgico. Radioterapia. Combinado.